



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

Fenotipos de presentación del síndrome de ovario poliquístico y la respuesta a la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno y letrozole, en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” de enero del 2007 a marzo 2010

Tesis presentada por:

DR. GUSTAVO ALEJANDRO ESCOBEDO CONTRERAS

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN
HUMANA**

GENERACIÓN 2009 – 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Carlos Ramírez Isarraraz
Subdirector Académico y Gestión Educativa

Dr. Fernando Gaviño Gaviño
Profesor Titular del Curso

Dr. Julio de la Jara Díaz
Director de Tesis

Dra. Alinne Colín Valenzuela
Asesor Metodológico

Dedicatoria

A mis abuelitos, José y Delfina, quienes aunque ya no se encuentran en estos momentos conmigo, siempre tuvieron fe en mí.

A mi abuelita Elvira y mis padres, Frida y Gustavo quienes desde un principio me inculcaron el deseo de superación personal y me apoyaron en todos mis proyectos de vida.

A mis hermanos, José y Benjamín, por estar conmigo en cada momento y darme su apoyo.

A mi novia Rocío y su hijo Arturo, quienes han compartido a lo largo de mi residencia todas las experiencias de vida, buenas y malas.

A “Don Paco” y su familia: Sra. Leonor, Leonor hija y Paquito, por estar a mi lado y compartir estos 6 años de estancia en el DF.

Agradecimientos

A Dios por brindarme la oportunidad de tener vida, unos padres, hermanos, novia maravillosos y de poder alcanzar esta meta.

A toda la familia de mi tía Chely, quienes me abrieron las puertas tanto de su casa como de su corazón, mi segunda familia ¡Gracias!

A mis amigos: Fernely, Alex, Joaquín, Mauricio, Verónica, Jorge, Luz, quienes han estado conmigo desde que tenía el sueño de ser médico.

A mis amigos y compañeros de generación: los tres Pepes, Omar, David, Daniel, Fiorella, Alinne, Patricia, Alejandro, Ángel, con los que he vivido 2 años maravillosos que han marcado mi vida de médico y residente.

Al Instituto Nacional de Perinatología, quien me permitió forjarme como Biólogo de la Reproducción Humana en sus instalaciones y a todo el personal con los que he convivido.

A mi asesor de tesis, Dr. Julio de la Jara Díaz, quien me dio su apoyo y tiempo en la realización de este proyecto.

A todos mis profesores en especial a los doctores: Dra. Patricia Aguayo, Dra. Paola Sánchez, Dr.: Ricardo Adame, Dr. Oliver Cruz, quienes han compartido sus conocimientos y experiencias que me han permitido llegar hasta este momento y ser el médico que siempre soñé.

Contenido

I. Fenotipos de presentación del síndrome de ovario Poliquístico y la respuesta a la inducción de ovulación con citrato de clomífero y letrozole, en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” de enero del 2007 a marzo 2010.	7
II. Resumen	8
III. Introducción	11
IV. Marco Teórico.....	13
A. Antecedentes.....	13
B. Etiología.....	15
1. Incremento en los pulsos de GnRH.....	15
2. Defecto primario en la acción o secreción de la insulina	16
3. Defecto primario en la síntesis de andrógenos ovárica y suprarrenal.....	18
C. Epidemiología	19
D. Genética en el Síndrome de Ovario Poliquístico	20
E. Características del SOP.....	23
1. Disfunción menstrual u ovulatoria.....	23
2. Hiperandrogenemia	24
3. Hiperandrogenismo	27
4. Ovario poliquístico	29
F. Otras alteraciones en el SOP	30
1. Inversión en la relación FSH: LH.....	30
2. Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia	31
3. Síndrome metabólico.....	32
4. Obesidad.....	34
G. Fenotipos de presentación del síndrome de ovario poliquístico.....	35
H. Efectos en la salud a largo plazo en pacientes con SOP.....	36

1.	Diabetes Mellitus	36
2.	Hiperplasia Endometrial	37
3.	Infertilidad	38
4.	Calidad de vida.....	38
I.	Tratamiento del SOP	39
1.	Modificaciones al estilo de vida.....	39
2.	Tratamiento por síntoma del SOP.....	41
J.	Inducción de la ovulación en las pacientes con SOP.....	45
V.	Justificación	47
VI.	Problema	48
VII.	Hipótesis.....	49
VIII.	Objetivos	50
A.	Objetivo General.....	50
B.	Objetivos Específicos.....	50
C.	Tipo de Estudio	50
D.	Metodología	51
E.	Resultados	52
F.	Discusión	55
G.	Conclusiones	57
H.	Bibliografía.....	59
I.	Anexo 1	61

I. Fenotipos de presentación del síndrome de ovario Poliquístico y la respuesta a la inducción de ovulación con citrato de clomífero y letrozole, en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” de enero del 2007 a marzo 2010.

II. Resumen

Objetivo: Determinar los fenotipos de presentación del SOP y valorar la respuesta a la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno (CC) y letrozole (LTZ).

Diseño: estudio observacional, retrospectivo, descriptivo.

Material y métodos: Se revisaron expedientes de la consulta de infertilidad en el INPER en el periodo comprendido de enero del 2007 a marzo del 2010. Se seleccionaron aquellos expedientes con diagnóstico de SOP y se recolectaron datos como: IMC, tipo de infertilidad, tiempo de infertilidad, tipo de ciclos menstruales, presencia de hirsutismo, hiperandrogenemia, alteraciones por ultrasonido del ovario (poliquistosis y aumento del estroma), así como, si se sometieron a inducción a la ovulación, con citrato de clomifeno o letrozole, embarazo clínico y a término.

Se utilizó el sistema estadístico SPSS versión 18, para el concentrado y análisis estadístico de los datos

Resultados: Se incluyeron 184 pacientes de 1004 expedientes revisados, el fenotipo con mayor prevalencia fue el tipo 3 (30.7%) seguido por el tipo 10 (17%), continuando con el tipo 1 (15.9%) y el tipo 5 (13%) entre los 4 principales.

Setenta y cinco pacientes (40%) fueron sometidas a inducción de la ovulación. 63 (83%) con citrato de clomifeno y 12 (17%) con letrozole. Veinte pacientes (31.7%) desarrollaron resistencia al citrato de clomifeno, estimulándose posteriormente con letrozole.

Ovularon el 39.6% de las pacientes tratadas con CC, y el 53.1% con LTZ. No ovularon 20 (31.7%) pacientes con CC y 8 (25%) con letrozole.

Cuarenta y un pacientes se embarazaron (22%), 13 (31.7%) espontanea, 25 (60.9%) por Inducción de la ovulación y 3 (7%) por técnicas de reproducción asistida.

Lograron embarazo 18 (72%) pacientes con CC y 7 (28%) con letrozole. Llegaron a término 15 pacientes (60%), 9 (60%) con CC y 6 (40%) con letrozole.

Conclusión: El determinar los fenotipos de presentación del SOP, puede ser clínicamente significativo y puede ayudarnos a reconocer los fenotipos con riesgo mayor a desarrollar secuelas a largo plazo. El CC continúa siendo el medicamento de elección para la inducción de la ovulación en las pacientes con SOP.

Abstract

Objective: To determine the phenotypes of presentation of PCOS and to evaluate response to induction of ovulation with clomiphene citrate (CC) and letrozole (LTZ).

Design: Observational, retrospective, descriptive study.

Material and methods: We reviewed records for infertility at INPER in the period January 2007 to March 2010. We selected those cases with PCO and collected data such as BMI, type of infertility, duration of infertility, type of menstrual cycles, presence of hirsutism, hyperandrogenemia, abnormal ultrasound of the ovary (polycystic and increased stroma) and if undergoing ovulation induction with clomiphene citrate or letrozole, clinical pregnancy and term.

We used SPSS version 18 statistical system to concentrate and statistical analysis of data

Results: 184 patients of 1004 cases reviewed, the most prevalent phenotype was type 3 (30.7%) followed by type 10 (17%), continuing with type 1 (15.9%) and type 5 (13%) between the 4 main.

Seventy-five patients (40%) were subjected to ovulation induction. 63 (83%) with clomiphene citrate and 12 (17%) with letrozole. Twenty patients (31.7%) developed resistance to clomiphene citrate, stimulated later with letrozole. Ovulated 39.6% of patients treated with CC, and 53.1% with LTZ. Ovulated No 20 (31.7%) patients with CC and 8 (25%) with letrozole. Forty-one patients became pregnant (22%), 13 (31.7%) spontaneous, 25 (60.9%) for induction of ovulation and 3 (7%) by assisted reproduction techniques

18 became pregnant (72%) patients with CC and 7 (28%) with letrozole. 15 patients came to term (60%), 9 (60%) with CC and 6 (40%) with letrozole.

Conclusion: Determining the phenotypes of presentation of PCOS, may be clinically significant and may help us recognize the high risk phenotypes to develop long term sequelae.

The CC remains the drug of choice for induction of ovulation in PCOS patients.

III. Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las endocrinopatías más frecuentes que se presenta en las mujeres de edad fértil. Siendo esta la principal causa de anovulación, hirsutismo e infertilidad en este grupo etario. (1, 3, 4, 5)

Presenta una gran dificultad en la actualidad poder definir este síndrome, a tal grado que se han realizado varios consensos para poder establecer los criterios diagnósticos de esta patología. Iniciando en 1990 con los Institutos Nacionales de Salud (NIH), en el 2003 en Rotterdam y por último el consenso en el 2006 y 2009 auspiciado por la Sociedad de Exceso de Andrógenos(AES) (2)

Debido a las diferentes clasificaciones obtenidas en cada uno de los consensos hoy en día se considera que el síndrome de ovarios poliquísticos es una entidad que puede tener hasta 10 patrones de presentación (considerando la clasificación presentada por la Sociedad de Exceso de Andrógenos) puntualizándose en esta última clasificación, la importancia del hiperandrogenismo bioquímico o clínico como punto pivote para el diagnóstico. (2, 18, 19)

Existe evidencia que el SOP diagnosticado por los criterios de NIH se asocia a aumento en el riesgo de irregularidades menstruales, infertilidad, cáncer de endometrio, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia entre otras. (1, 4, 8)

A pesar de conocer las alteraciones endocrinas, metabólicas que se producen en el SOP; no se ha podido identificar el factor (es) etiológicos y por consiguiente tampoco un tratamiento definitivo.(5) Sin embargo, contamos con varias alternativas terapéuticas, que sin bien, no erradican estas alteraciones; disminuyen los riesgos cardiovasculares y metabólicos de estas pacientes y modifican el curso de esta patología; permitiendo a su vez mejorar la sensibilidad a la insulina, disminuir los niveles de andrógenos circulantes, aumentar el porcentaje de ovulación y de la probabilidad de lograr un embarazo.

La inducción de la ovulación en las pacientes con SOP es un reto, hasta en un 50% de estas pacientes tienen sobrepeso u obesidad, lo que disminuye la respuesta a los

inductores de la ovulación como el citrato de clomifeno, sin embargo el ovario poliquístico en un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica cuando se usan gonadotropinas como inductores de la ovulación.

El citrato de clomifeno y el letrozole son dos medicamentos que se están utilizando ampliamente en este tipo de pacientes, su seguridad como inductores de ovulación es evidente en el CC pero aún hay reservas para el uso libre del letrozole por su posible toxicidad fetal (14). Sin embargo, con el letrozole se ha observado mayor frecuencia de ciclos monofoliculares (17), con un riesgo menor al 1% de hiperestimulación ovárica y de un 10% de embarazo múltiple con el citrato de clomifeno y hasta un 7% con el letrozole.

IV. Marco Teórico

A. Antecedentes

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), es la endocrinopatía más común que se presenta en las mujeres de edad reproductiva, alcanzando una prevalencia que va del 5 al 10% (1). Se considera la principal causa de anovulación, hirsutismo e infertilidad en esta población. (3)

El SOP tradicionalmente se visualizaba como una tríada comprendida por oligomenorrea, hirsutismo y obesidad, sin embargo hoy en día es reconocido como un desorden heterogéneo que resulta de una sobreproducción de andrógenos, primariamente originados del ovario y que está asociado a resistencia a la insulina (1,2).

Esta condición es reconocida en la actualidad como un trastorno que tiene grandes repercusiones a lo largo de la vida las mujeres, en el aspecto reproductivo, metabólico y cardiovascular (4).

El desorden que eventualmente fue conocido como ovario poliquístico o síndrome de ovario poliquístico (SOP) fue descrito inicialmente por Stein y Levental en 1935 (2). Sin embargo, los hallazgos de poliquistosis (ooforítis quística) en el ovario, se remonta a un siglo previo (2).

El diagnóstico del SOP tradicionalmente se basaba en las variables históricas de oligomenorrea e hirsutismo (6). Hoy en día varios factores contribuyen a la dificultad en establecer un diagnóstico para este síndrome, ya que presenta síntomas y signos heterogéneos que varían con el tiempo así como por hallazgos de laboratorio que aún no son universalmente aceptados (4,5).

En 1990 los Institutos Nacionales de Salud (NIH), patrocinaron a un grupo de expertos quienes consideraron requisito indispensable para poder diagnosticar este síndrome, la exclusión de trastornos hiperandrogénicos conocidos, como el hiperandrogenismo idiopático, la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de

Cushing y la hiperprolactinemia. Así como, la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico con disfunción menstrual. (5)

Otra conferencia entre expertos fue realizada en Rotterdam en el 2003, quienes fueron patrocinados por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) en conjunto con la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción (ASRM), en la que concluyeron que el SOP sea definido por la presencia de 2 de los siguientes 3 criterios: Oligo o anovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y ovarios con patrón poliquístico (2). También se determinó que se debe descartar cualquier patología que condicione la aparición de hiperandrogenismo antes de considerarse el diagnóstico de SOP, como la hiperplasia suprarrenal congénita de aparición tardía o “no clásica”.

En el 2006 la definición de SOP por la Sociedad de Exceso de Andrógenos consistía además de excluir los trastornos que pudieran cursar con hiperandrogenismo, descartar síndromes que se caractericen por resistencia a la insulina severa, disfunción tiroidea e hiperprolactinemia; y la presencia de hiperandrogenismo (o hiperandrogenemia) y oligo - anovulación u ovarios con patrón poliquístico (5). Con lo anterior se ampliaron las posibilidades de presentación de este síndrome. Ya que pacientes con diversos fenotipos de presentación, pueden cubrir los criterios antes mencionados.

En el 2009 la Sociedad de Exceso de Andrógenos y la Sociedad de Síndrome de Ovarios Poliquísticos hicieron un reporte para redefinir el SOP. En esta conferencia se determinó que el SOP debe ser definido por la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico, disfunción ovárica (oligo-anovulación y/u ovarios con patrón poliquístico), y la exclusión de desórdenes relacionados. Sin embargo, también se consideró la posibilidad de que haya formas de SOP que no presenten evidencia de hiperandrogenismo, pero se reconoció que aún no hay datos suficientes para sustentar esta suposición (5).

B. Etiología

El origen del SOP permanece sin descubrirse y es un área que está en constante investigación en la actualidad.

La heterogeneidad de este desorden así como su definición actual nos lleva a múltiples e inconsistentes teorías acerca de su etiología, entre las que se encuentran: 1) El SOP es causado por un defecto neuroendocrino primario el cual conlleva a un incremento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH y por consiguiente en la producción de LH. 2) un defecto primario en la acción o secreción de la insulina lo que conduce a hiperinsulinemia. (3) el SOP es originado por un defecto primario en la biosíntesis ovárica y suprarrenal de andrógenos lo que resulta en hiperandrogenismo. (5)

1. Incremento en los pulsos de GnRH

La frecuencia del estímulo hipotalámico de la Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), determina en parte, la proporción relativa en la síntesis de la hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) (4). El incremento en la frecuencia de los pulsos de GnRH favorece la transcripción de la sub unidad B de la hormona luteinizante sobre la unidad B de la folículo estimulante y por el contrario la disminución de los pulsos e incremento en la amplitud de los mismos condiciona el predominio de la subunidad B de la folículo estimulante con respecto a la subunidad de las LH.

Las mujeres con SOP presentan niveles incrementados de hormona luteinizante por lo que se puede inferir que presentan pulsos de GnRH pueden estar acelerados. No es claro aún estos pulsos incrementados se deban a un defecto intrínseco del generador de pulsos de la GnRH o sea secundario a los niveles disminuidos de progesterona que se observa en estas pacientes por los cuadros de anovulación característicos de este síndrome (4).

Se sabe que los progestinas disminuyen la frecuencia de los pulsos de la GnRH. En las mujeres con SOP es sabido que cursan con niveles disminuidos de progesterona, lo que condiciona que el generador de pulsos incremente su frecuencia lo que a su vez resulta en un aumento de la síntesis de LH y por consiguiente la sobreproducción de andrógenos por el estímulo constata de la hormonal luteinizante a las células de la teca en el ovario. (4)

2. Defecto primario en la acción o secreción de la insulina

Muchas mujeres con el síndrome de ovarios Poliquísticos tienen disminuida la sensibilidad a la acción de la insulina, independientemente del grado de adiposidad, distribución topográfica de la grasa y los niveles de andrógenos. (4) Se ha descrito que entre el 20% y el 60% de las mujeres con SOP presentan resistencia a la insulina (1).

El grado de hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina que presentan estas pacientes está directamente relacionado con la severidad del síndrome. (4)

En estas pacientes se debate si el hiperandrogenismo es secundario a la hiperinsulinemia o viceversa. Sin embargo, se cree que en las mujeres afectadas la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina es el factor primario que conduce al incremento en los andrógenos. (2, 4, 5)

Se ha propuesto que todas las mujeres con SOP presentan diferentes grados de resistencia a la insulina; sin embargo, debido a las diferencias entre poblaciones estudiadas y a la sensibilidad y especificidad de los métodos utilizados para medir la resistencia a esta hormona, no todas las pacientes con SOP la manifiestan. (1)

En el SOP la resistencia a la insulina es selectiva: la acción de la insulina en el transporte de la glucosa y sus vías metabólicas están afectadas, mientras que la acción en las células de la teca del ovario y por consiguiente en la esteroidogénesis ovárica esta conservada. (1,5)

Hay varias teorías que tratan de explicar esta paradoja. La resistencia a la insulina en el SOP parece ser atribuida a un defecto a nivel en la señalización posterior a la unión de la insulina a su receptor en la membrana celular.

Se sabe que la insulina al unirse a su receptor (RI), el cual es un heterotetrámero consistente en dos idénticos dímeros α y β , pertenecientes a la familia de los tirosinkinasa de los receptores de membrana, induce cambios conformacionales en éste, una tirosin autofosforilación; la cual es la encargada de iniciar la señalización a través de múltiples substratos intracelulares como el sustrato de insulina 1 a 4 (1,5). Se propone que ocurre fosforilación de la serina y la acción de la insulina es inhibida por la disminución de la actividad de la kinasa. En el ovario, la fosforilación de la serina estimula la 17,20 liasa, enzima responsable de convertir 17 - hidroxiprogesterona en androstendiona, lo cual resulta en un incremento en la producción de andrógenos por el ovario. Por lo tanto la fosforilación de la serina inhibe la acción de la insulina en las vías metabólicas y estimula la producción de andrógenos por el ovario, (1, 5)

Se postula que la hiperandrogenemia secundaria a la resistencia a la insulina se produce por los siguientes medios:

La insulina estimula la producción ovárica de andrógenos por mecanismos directos e indirectos.

Se ha observado que la insulina condiciona una disminución de la globulina transportadora de hormonales sexuales (SHGB), lo cual da como resultado un incremento en los niveles circulantes de andrógenos libres (1, 2, 4, 5). La insulina incrementa directamente la producción de LH y andrógenos por activación de su propio receptor en el ovario, adrenales y la pituitaria (1, 4). La insulina también se une al receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1) en el ovario, estimulando directamente la producción de andrógenos por éste. Indirectamente la insulina estimula la producción acelerada de IGF-1 y la disminución en la producción de la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina 1, lo que condiciona niveles circulantes aumentados de IGF-1. (1, 2, 4, 5)

3. Defecto primario en la síntesis de andrógenos ovárica y suprarrenal

En el pasado se debatía cual era el origen de los andrógenos circulantes en las pacientes con SOP. Sin embargo los datos actuales sugieren que la producción es dual, ovárica y suprarrenal. (5)

Se han hecho experimentos administrándose dexametasona a pacientes con SOP para suprimir la esteroidogénesis adrenal, observándose persistencia de la hiperandrogenemia; lo que nos orienta a pensar que el hiperandrogenismo es de origen ovárico. Por otro lado, se ha administrado a estas pacientes agonistas de la GnRH para suprimir la esteroidogénesis ovárica, encontrándose persistencia del hiperandrogenismo, con lo que se deduce el concepto opuesto; la presencia de un hiperandrogenismo de origen adrenal (5). Por lo anterior se puede considerar que en el SOP hay participación tanto de andrógenos de origen ovárico como adrenal, esto se puede explicar por medio de dos mecanismos que se presenta en el fenómeno de la esteroidogénesis.

Se sabe que hay una regulación cuantitativa de la esteroidogénesis, esto se refiere a la capacidad que tienen los tejidos de metabolizar el colesterol para la producción de esteroides. Esta capacidad está regulada por dos mecanismos uno agudo y otro crónico los cuales determinan la cantidad de esteroides que una célula esteroidogénica puede producir (5).

La regulación aguda determina como una célula esteroidogénica responde a los estímulos provocativos. Esta acción esta mediada por el Regulador agudo de esteroidogénesis (StAR), el cual facilita el transporte de colesterol de la parte externa de la mitocondria a la capa interna. La placenta que es un órgano que produce cantidades constantes de esteroides carece de este mecanismo regulador, a diferencia de las adrenales y del ovario que producen cantidades variables de esteroides dependiendo de la respuesta al estrés en el caso de las adrenales y del pico de LH para el ovario. Por lo que es necesaria la actividad del StAR para regular estos procesos. (5)

La regulación crónica determina la capacidad neta de las células esteroidogénicas y esta es mediada por los genes de las enzimas esteroidogénicas en especial el citocromo P450c17 (P450c17). Esta enzima P450c17 es la limitante en la producción de esteroides. Por lo anterior la regulación de esta enzima determina la capacidad cuantitativa de las células esteroidogénicas (5).

La regulación cualitativa de la esteroidogénesis determina la capacidad de que un precursor esteroideo se convierta en mineralocorticoide, glucocorticoide y esteroide sexual. Esta regulación está regulada por la presencia de la enzima microsomal P450c17.

Un simple gen del P450c17 se expresa en las glándulas suprarrenales y en las gónadas (5) el cual secuencialmente cataliza la actividad de la 17 α hidroxilasa y la 17,20 liasa. En ausencia de la P450c17, las células esteroidogénicas producen C21 17 desoxiesteroides (progesterona en el ovario y aldosterona en la capa glomerular de la adrenal). Si la acción de la 17 α hidroxilasa y la 17-20 liasa están presentes se condiciona la producción de DHEA por las células de la teca, reticular y células de Leydig. (5) Se han atribuido alteraciones en la expresión de la P450c17 en la etiología del SOP.

En el SOP se ha observado alteraciones en la expresión del StAR, P450c17 y P450c17, lo que podría explicar el origen del hiperandrogenismo que se presenta en las pacientes con este síndrome. Sin embargo, los avances clínicos en estas observaciones permanecen inciertos (5)

C. Epidemiología

El síndrome de ovario poliquístico es un desorden que afecta del 6% al 8% de la población mundial y del 5% al 10%, de las mujeres en edad reproductiva, caracterizado por ciclos irregulares, infertilidad y exceso en el nivel de andrógenos (1, 2,7)

Varios estudios recientes han evaluado la prevalencia del estigma del síndrome de ovarios Poliquísticos en poblaciones no seleccionadas, incluyendo grupos de mujeres que solicitaban empleo, en universidades y hospitales de E.U.A, un grupo de mujeres en Grecia y otro grupo en España; encontrándose una prevalencia del SOP en un 5%, en mujeres que tenían evidencia clínica de hiperandrogenismo en conjunto con anovulación (2, 7).

Es visible el hecho que el SOP es evidente después de la menarca. Se ha sugerido que la pubarca prematura puede ser el fenotipo inicial de presentación del SOP, puesto que las mujeres en esta etapa presentan hiperinsulinemia y elevación de la DHEAS, presentando después de la menarca cuadros de oligomenorrea. (1,3, 7)

En un estudio realizado en Italia en 172 niñas que fueron seguidas por 12 años, se observó que la prevalencia del SOP después de la menarca alcanza el 32% con los criterios de Rotterdam y 30% con los criterios propuestos por la AES (3).

Por otro lado en el aspecto reproductivo hay discrepancias enormes en cuanto a la prevalencia de infertilidad en las pacientes con SOP, con rangos que van desde 26.2% en un estudio realizado en Iowa por la Dra. Hollinrake (8), hasta un 73.5% en el estudio realizado en Chile por la Dra. Aguirre (9).

D. Genética en el Síndrome de Ovario Poliquístico

En la actualidad no hay estudios convincentes que establezcan el modo de herencia de este síndrome, pues los estudios realizados en familias con SOP son muy pocos (6)

Cerca del 50% de las hermanas de mujeres con diagnóstico de SOP presentan niveles elevados de testosterona total o libre, lo que sugiere que la hiperandrogenemia es un rasgo heredable (6). En forma similar forma se ha observado la presencia de niveles de DHEAS elevados en hermanos de pacientes con SOP, lo que apunta a que en las familias

donde hay una mujer con SOP; puede haber alteraciones en la esteroidogénesis (5). Sin embargo Legro y cols. Encontraron en gemelos, un alto grado de discordancia para la presencia de ovarios con patrón poliquístico, lo que sugiere un patrón de herencia más complejo que solo el autosómico dominante, tal vez también ligado al X o con patrón poligénico. (5)

Se han estudiado múltiples genes que pudieran participar en el desarrollo del SOP, entre los que se encuentran: los que participan en el proceso de esteroidogénesis, en el metabolismo de los carbohidratos y en la acción y regulación de las gonadotropinas.

Las anormalidades en la esteroidogénesis ovárica, particularmente en la producción de andrógenos, son una característica del SOP. Se están estudiando alteraciones a nivel del CYP11A y CyP17 que son los genes que codifican la expresión de la P450_{scc} y P450_{c17}, sin embargo en todos los ensayos realizados no se ha logrado asociar con el SOP (5). De manera similar se estudió el gen CYP21 que codifica la expresión de la enzima 21 hidroxilasa, la causante de una forma de hiperplasia adrenal congénita; que mimetiza el cuadro clínico del SOP. En estudios recientes se ha encontrado que hay mutaciones de este gen en pacientes con SOP incluyendo aquellas que tienen una producción normal de 17-OHP4 al estímulo con ACTH (5).

El receptor de andrógenos ha tomado mucho interés en la actualidad, se sabe que el número aumentado de repeticiones del triplete CAG que se da en la región de la poliglutamina, condiciona insensibilidad a los andrógenos, por lo que se suponen que una disminución en las repeticiones de este triplete puede desarrollar una hiperrespuesta a estos. Urbanek en un estudio de 150 familias con el polimorfismo del gen del receptor de andrógenos en el cromosoma X, no encontró asociación con el SOP al estudiar a estas familias (5).

La relación de la resistencia a la insulina y la disfunción pancreática en asociación con el SOP que lleva al alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es bien conocida. Además de la acción de la insulina sobre su propio receptor y a altas concentraciones a través del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 para estimular la

esteroidogénesis;han sugerido enfocar las investigaciones en la resistencia a la insulina como la anormalidad potencial central en el SOP. (5)

Las mutaciones en el receptor de insulina, los productos de secreción del tejido adiposo incluyendo leptina, resistina y el FNT-a también promueven resistencia a la insulina y han sido considerados genes candidatos del SOP. Sin embargo, no se ha encontrado asociación en los genes del receptor de insulina en pacientes con SOP. Estudios recientes han hallado un enlace entre el marcador D19S884 en el cromosoma 19p13.3, el cual está localizado a dos megabases del centrómero del receptor de insulina en el SOP. Ésta región aledaña al receptor de insulina emerge como un candidato fuerte como gen del SOP. (5)

Otros genes como el gen de la insulina, los genes que codifican las proteínas del sustrato del receptor de insulina y la calpaina 10 se han estudiado tratando de encontrar candidatos que condicionen el desarrollo del SOP, sin embargo ninguno de estos genes ha demostrado asociación directa. (5)

Por último, debido a que las anomalías en la secreción de las gonadotropinas es un punto característico del SOP en especial la LH, se han explorado los genes que participan en la regulación, secreción y bioactividad de ésta.

Se propusieron los polimorfismos en el exón 3 Accl de los genes de la subunidad beta de la FSH, sin embargo las revisiones del receptor de FSH han fallado en asociarse con el SOP.

Los genes del receptor de dopamina D2, D3 han sido asociados al SOP y a la resistencia al clomifeno en mujeres hispanas (5) Pero los estudios de casos y controles en grandes poblaciones hispanas han descartado esta asociación.

La folistatina, una proteína que se une a la activina y esta última que son ampliamente expresadas, se cree que podrían participar en el desarrollo del SOP. Se sabe que la activina estimula la hipófisis para la secreción de FSH y actúa directamente en el ovario para promover la maduración folicular. Se espera que la neutralización de la

activina condicionara un arresto folicular como ocurre en ratas transgénicas que producen niveles elevados de folistatina. Además, la activina inhibe la biosíntesis de andrógenos por las células de la teca; su remoción por su unión a la folistatina podría llevar a una producción de andrógenos sin restricción, al ser estimulada por la LH. Desafortunadamente, en una serie de seguimiento a largo plazo en el que se detallaba el análisis del gene de la folistatina ha descartado a este gen como candidato para el SOP. (5)

E. Características del SOP

En general se reconocen 4 características principales que definen al síndrome de ovario poliquístico: disfunción menstrual u ovulatoria, hiperandrogenemia, hiperandrogenismo clínico y ovarios Poliquísticos.

1. Disfunción menstrual u ovulatoria.

En la mayoría de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos se puede observar alguna alteración del proceso menstrual u ovulatorio. Estas alteraciones comprenden desde la oligomenorrea, amenorrea, polimenorrea, oligo-ovulación y anovulación. Siendo progresivas o secuenciales en algunos casos. En el SOP del 75% al 85% de las mujeres presentan evidentemente algún grado de disfunción. (2) Según los Institutos Nacionales de Salud (NIH) aproximadamente el 60% de las pacientes con SOP detectado, presentan clínicamente alguna disfunción menstrual y el 40% tienen oligoovulación pero con aparentes ciclos menstruales regulares. (2)

Como mencione anteriormente la disfunción menstrual en el SOP está generalmente caracterizado por sangrado menstrual ausente o infrecuente (amenorrea u oligomenorrea); sin embargo, un porcentaje que alcanza hasta el 1.5 % puede evidenciarse con cuadros de polimenorrea (ciclos menstruales con duración menor a 26

días). Se ha observado que estas alteraciones pueden iniciar desde la menarca y persistir a lo largo de toda la vida reproductiva, en otros casos puede iniciar con ciclos regulares e ir progresando a oligomenorrea. Por lo anterior hay que comentar que las alteraciones menstruales pueden irse modificando con la edad en las pacientes con SOP. (2)

Esto último se ha asociado a la disminución de los niveles de andrógenos que presentan las pacientes conforme se acercan a la menopausia. (2)

En cuanto a los aparentes ciclos “regulares” que pueden presentar algunas pacientes con SOP, es necesario comentar que del 25% al 50% de estas pacientes que presentan algún grado de hiperandrogenismo tienen ciclos anovulatorios (2).

La ausencia de los síntomas premenstruales tales como: inflamación, cambios de humor, o aumento de la sensibilidad mamaria) en mujeres con ciclos regulares sugieren que presentan ciclos anovulatorios u oligo-ovulatorios. (2)

Por todo lo anterior podemos considerar que las pacientes que se presentan con hiperandrogenismo (hirsutismo) o hiperandrogenemia, con aparente eumenorrea deben ser tamizadas para determinar si cursa con cuadros de oligoovulación generalmente por mediciones de la progesterona menores de 5 ng/ml en día 20 – 24 del ciclo menstrual. (2)

2. Hiperandrogenemia

La presencia de hiperandrogenemia es aceptada por las tres clasificaciones como un elemento central en el SOP, con una prevalencia de 60% al 80%. Las tres clasificaciones concuerdan en la evaluación de la testosterona total, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y la evaluación de los andrógenos libres, ya sea por medición de la testosterona libre o por cálculo del índice de andrógenos libres (IAL) para hacer el diagnóstico de SOP. (8) Realmente los problemas en cuanto a este rubro radican en la dificultad para la

medición de la testosterona libre y en la inclusión de la androstendiona como marcador de SOP.

La medición de la testosterona libre tiene dificultades en su determinación por el laboratorio. El radioinmunoanálisis (RIA) para la determinación de este andrógeno, presenta una gran variabilidad inter observador e inter ensayo y la diálisis de equilibrio, considerado el estándar de oro para la determinación de este andrógeno, no está disponible para uso clínico. Por estas razones, el consenso que se llevó a cabo en Rotterdam sugiere utilizar el cálculo del índice de andrógenos libres, que se correlaciona bien con los niveles de testosterona libre determinado por RIA. (2, 8)

Un IAL aumentado se puede deber tanto a niveles de testosterona total aumentados, como a una disminución de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHGB) como sucede en las pacientes que presentan hiperinsulinemia, (2,8)

Así como con la testosterona total, no existe consenso en el punto de corte del IAL que sugiere hiperandrogenismo. (8) Sin embargo niveles elevados de testosterona libre se han observado en el 70% de las pacientes con SOP. (2)

La medición de la testosterona total también presenta problemas, ya que los kits utilizados para su medición fueron diseñados para medir testosterona en hombres, lo que los hace poco sensibles a detectar los niveles encontrados en las mujeres. (8)

La medición de la androstendiona tiene un valor limitado para algunos grupos, debido a que en estudios realizados en población abierta se encontró que el 18% de las pacientes presentaban elevación de este andrógeno, sin embargo, esta elevación en el 9% fue la única anormalidad encontrada, pero aún se requieren más estudios para determinar el valor de la androstendiona como diagnóstico de SOP (2); por otro lado en otros estudios recientes que evaluaron hiperandrogenismo en mujeres hirsutas subrayan la importancia de medir androstendiona y testosterona total así como el IAL, para evidenciar la androgenemia en estas pacientes. Por lo que el valor de medir

androstendiona aún no es muy claro, pero podría incrementar el número de sujetos identificados con hiperandrogenemia (2, 8)

La producción de andrógenos adrenales esta incrementada en una fracción de las pacientes con síndrome de ovarios Poliquísticos. (2) La dehidroepiandrosterona esteroide de 19 carbonos, la cual distingue la producción ovárica de la adrenal, puesto que esta se produce en un 95% a 97% en la zona reticular de las suprarrenales. Sin embargo el uso de este andrógeno en el diagnóstico de SOP tiene limitaciones, en especial por sus variaciones diurnas y su relativa baja concentración, lo que requiere de pruebas con alta sensibilidad para su detección de este andrógeno. (2) Con motivo de lo anteriormente mencionado se prefiere la medición de su metabolito sulfatado DHEA-S para valorar la función adrenal. Es relativamente estable durante el día y el ciclo menstrual, tiene una vida media más larga y es fácil de medir; además es producida en un 98% a 99% en la adrenal. (2)

Niveles incrementados de DHEA-S son suficientes para considerar la existencia de hiperandrogenismo (2)

En diferentes estudios los niveles aumentados de DHEA-S fueron encontrados en un 50% de las mujeres con SOP. (2)

Algunas mujeres con SOP se presentan con incrementos aislados de este andrógeno. En estas circunstancias es necesario descartar una deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -DHS), por medio de la evaluación del incremento de los metabolitos de la vía delta 4 y delta 5 al administrarse ACTH.(2) Sin embargo en pacientes que presentan esta forma de hiperandrogenismo en la etapa adulta es poco factible que presenten algún defecto genético o que tengan una deficiencia enzimática. (2) Por lo anterior al estar en nuestra práctica clínica diaria debemos de considerar a estas pacientes como portadoras de SOP. (2)

La 17 hidroxiprogesterona (17-OHP4) es un buen marcador para el tamizaje de la hiperplasia adrenal congénita no clásica (HACNC). La muestra de sangre debe tomarse en

la mañana cuando la secreción de la hormona es más alta; y en la fase folicular del ciclo menstrual para evitar confusiones con la producción ovárica de 17-OHP4 de la fase lútea. (1) Niveles de 2 ng/ml o menos es considerado normal; con una especificidad del 100%. Si los niveles están arriba de este punto de corte, se debe realizar la prueba de ACTH para descartar la HACNC.

Muchas pacientes con SOP presentan niveles incrementados de 17-OHP4, pero no tanto como para considerar el diagnóstico de una hiperplasia adrenal congénita no clásica. (1) Algunos investigadores han propuesto que estas elevaciones de hecho son una forma leve de una forma homocigótica o heterocigótica de una hiperplasia adrenal congénita no clásica, mientras que otros investigadores sugieren que es una simple hiper reactividad de la glándula adrenal a la corticotropina. (1)

3. Hiperandrogenismo

Las características clínicas del hiperandrogenismo observadas en el SOP, abarca el hirsutismo, acné y la alopecia andrógena.

El hirsutismo se define con la presencia de vello terminal en la cara o cuerpo de la mujer con patrón masculino (zonas andrógenos sensibles). (2) Hay varias escalas para medir el grado de hirsutismo. La más aceptada actualmente es la escala modificada de Ferriman and Gallwey. La cual valora la presencia del vello terminal en 9 áreas específicas: el área del labio superior, mentón, pecho, espalda alta y baja, porción supraumbilical e infraumbilical, parte superior del brazo y cara interna de los muslos. (2) asignándose un puntaje que va del 1 al 4 en cada región dependiendo de la cantidad del vello presente. Se han establecido varios puntos de corte, 6 puntos, 7 puntos, 8 puntos, para diagnóstico de hirsutismo, dependiendo de las poblaciones observadas.

Se sabe que el hirsutismo es una característica importante del SOP, presentándose del 65% al 75% de las pacientes con el síndrome; incluyendo a las mujeres de raza blanca,

negra, del sureste de Asia, a excepción del este de Asia en la que la población en la que debido a la casi ausencia de vello, la calificación para estimar el hirsutismo es un puntaje menor a 5. (2)

Otra de las características que define el hiperandrogenismo es el acné, éste afecta aproximadamente del 12% al 14% de la población blanca con SOP. Si bien la prevalencia de esta alteraciones dermatológica no se ha calculado adecuadamente ya que varía con la etnia de cada región; observándose prevalencias elevadas en los indios de Asia y las más bajas en las islas del pacífico. En un estudio realizado en Italia en 248 mujeres con SOP, el acné como única expresión de hiperandrogenismo se encontró en un 23.4% (2) Sin embargo, en varios ensayos se ha notado que hay una alta prevalencia de acné en la población general, principalmente en los adolescentes y jóvenes. Con un 20% en la adolescencia y 15% a los 20 años. (2)

Por lo anterior, es desconocida la prevalencia del acné condicionado por el síndrome de ovarios poliquísticos, así como, una escala del grado de severidad en la que se puede presentar, por lo que esta no se considera una característica propia del SOP, más que un grado de hiperandrogenismo.(2)

La alopecia androgénica es una característica que se correlaciona pobremente con las características y evidencia de hiperandrogenismo. La presencia de dehidrotestosterona metabolito activo de la testosterona al ser reducida por la 5α reductasa en la unidad pilocebácea está asociada con mayor actividad de esta enzima en el cabello caído del cuero cabelludo que se presenta en la alopecia androgénica. (2) sin embargo otras etiologías pueden condicionar la caída del cabello como los factores genéticos, ambientales, hereditarios y nutricionales.

La alopecia androgénica es un signo que se reconoce en el SOP, sin contar actualmente con la prevalencia de esta anomalía en el SOP; si bien se ha observado que los pacientes con SOP presentan entre un 10% y un 40% algún grado de alopecia. (2)

En general podemos concluir que la presencia de alopecia difusa o pérdida del cabello en el cuero cabelludo en las mujeres puede ser solo un signo dermatológico de SOP. Sin embargo a pesar de que la prevalencia de alopecia en el SOP presenta un rango muy amplio, se necesitan más estudios para definir mejor la prevalencia. (2)

4. Ovario poliquístico

Los criterios de Rotterdam incluyen la presencia de ovarios con patrón poliquístico por ultrasonido como uno de los puntos claves del diagnóstico. (1, 2, 4,5) a pesar de este criterio se sabe que los ovarios poliquísticos no tienen que estar presentes para establecer el diagnóstico, y controversialmente la presencia de los ovarios poliquísticos en ausencia de otros signos no establece el diagnóstico. (2)

La definición de ovario con morfología poliquística es la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro en el ovario. El incremento del volumen del ovario de más de 10 cc es también sugestivo de este trastorno. (1, 2, 4,5) Sin embargo, el volumen del ovario es mucho menos específico que la morfología de éste para el diagnóstico. (1) Con la presencia de solo un ovario afectado por cualquiera de estas alteraciones es consistente con el diagnóstico de ovario poliquístico.

El ultrasonido transvaginal es el preferido sobre la vía abdominal para detectar morfología poliquística.

Los criterios ultrasonográficos de Rotterdam no pueden ser aplicados en pacientes que están tomando anovulatorio, puesto que estos alteran la morfología del ovario (2)

El incremento del estroma es una característica común en el SOP. No está incluida como criterio diagnóstico por carecer simplemente de medios para su cuantificación y porque el volumen ovárico demostró ser un candidato para reemplazar este dato. (1,2)

La prevalencia de ovarios con patrón poliquístico parece estar correlacionada altamente con la presencia de hiperandrogenemia en las pacientes con SOP.

En un estudio realizado en 173 mujeres con anovulación e hirsutismo, los ovarios poliquísticos fueron detectados en 92% de las mujeres con hirsutismo y ciclos menstruales regulares, 87% de las mujeres con oligomenorrea, 57% de las anovulatorias y 26% de las mujeres con amenorrea. (2)

Jonard et al, demostraron que la presencia de 12 o más folículos entre 2 y 9 mm, al menos en uno de los dos ovarios tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 99% para detectar las mujeres con SOP. Un volumen ovárico de 10 ml corresponde al 95 percentil observado en una población general. Este valor de corte tiene una especificidad cercana al 100% para detectar a la población con SOP pero presenta una baja sensibilidad. (8)

Los datos sugieren que la morfología alterada del ovario puede ser encontrada en más del 80% de las pacientes con diagnóstico clínico de SOP. (1,2)

F. Otras alteraciones en el SOP

Las mujeres con SOP pueden presentar otras características que aún no se han utilizado como criterios diagnósticos. Entre estas características encontramos, las anormalidades en las gonadotropinas entre la que podemos observar la inversión de la relación entre FSH: LH, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, síndrome metabólico y obesidad.

1. Inversión en la relación FSH: LH

Numerosos investigadores han reportado que las mujeres con SOP tienen elevados niveles de LH con niveles casi suprimidos de FSH y una inversión de la relación FSH: LH

mayor a 2. (2, 8) el cual es un contraste agudo en lo observado en las mujeres con amenorrea funcional hipotalámica en la que la relación FSH: LH es menor a 2.(10)

Una adecuada secreción de FSH resulta en una alteración del desarrollo folicular donde los niveles incrementados de LH mejoran la producción de andrógenos por parte de los ovarios. (8) Taylor y cols, encontraron que el 75% de las mujeres anovulatorias con SOP tenían niveles elevados de LH y en el 94% tienen una relación LH: FSH. (8)

2. Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia

Se ha observado que del 50% al 70% de las mujeres con SOP tienen resistencia a la insulina demostrable, ya sea por un examen glucémico dinámico o el examen de tolerancia a la glucosa con muestras frecuentes. (2) Muchos han llegado a considerar que todas las pacientes con SOP presentan algún grado de resistencia a la insulina aunque no sea demostrable por laboratorio, este secundario a las características de las pacientes con SOP que son en la mayoría de los casos mujeres jóvenes con una función pancreática conservada. (5)

La resistencia a la insulina resulta en un incremento en la secreción de insulina por las células pancreáticas compensatoria, para mantener la homeóstasis de la glucosa (5); De hecho, la hiperinsulinemia secundaria conlleva a muchos de los fenotipos y características del SOP como son: la acantosis nigricans y los desórdenes en la biosíntesis de andrógenos por los ovarios. (2)

La hiperinsulinemia incrementa la producción de andrógenos por las células de la teca del ovario y disminuye la producción hepática de globulina ligadora de esteroides sexuales. Debido a que la mayoría de las pacientes con SOP, son mujeres jóvenes, con una función pancreática conservada tienden a desarrollar una leve hiperinsulinemia la cual promueve la insensibilidad a las determinaciones de la glucosa basal en las pruebas para detectar intolerancia a la glucosa; únicamente se manifiesta ésta, al someter a estas

pacientes a un estrés glucémico como por ejemplo la carga de glucosa oral o intravenosa.
(2)

La dificultad de valorar el grado de resistencia a la insulina radica en la falta de pruebas confiables para la determinación de la misma. Los niveles de insulina en ayuno no son confiables ya que el 25% de las pacientes normales tienen niveles de insulina que se traslapan con los niveles presentados por las pacientes con SOP (1)

Los exámenes más confiables para detectar la resistencia a la insulina son: la técnica de Clamp euglucémico y la toma de muestras intravenosas frecuentes de glucosa. Ambas técnicas requieren hospitalización del paciente, sin embargo, no son prácticas para realizar un tamizaje. Se ha propuesto el índice de glucosa/insulina en ayuno como una alternativa rápida y fácil de realizar para utilizar como tamizaje. En estas pacientes en especial en las obesas un índice menor a 4.5 sugiere resistencia a la insulina mientras que en las adolescentes un índice menor a 7 es sugestivo. (1)

Algunos investigadores que se dedican a realizar grandes estudios epidemiológicos, consideran útil la utilización del el modelo de valoración de la homeostasis valorando la resistencia a la insulina (HOMA –IR), otros sugieren el índice de sensibilidad cuantitativa de insulina (QUICKI), para muestras grandes. (2)

Es de considerar que, si bien las pacientes presentan cierto grado de alteración en la función de las células β del páncreas, la severidad en las anormalidades metabólicas de estas pacientes está muy relacionada a los antecedentes familiares de diabetes mellitus.
(2)

3. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es una constelación de factores de riesgo cardiovascular asociados a resistencia a la insulina, incluyendo intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión y obesidad central. La prevalencia del síndrome metabólico en mujeres obesas con SOP ha sido encontrada mayor (30% a 40%) en comparación con las no obesas

(10%-13%). Algunos estudios sugieren que el hiperandrogenismo es el principal factor de riesgo independiente de la obesidad y la resistencia a la insulina para el desarrollo de este síndrome. (1, 9, 10)

La hipertensión arterial sistémica se desarrolla en algunas pacientes con SOP durante su vida reproductiva, manteniendo un riesgo constante que se incrementa a lo largo de la vida con este desorden. (4)

El grado de alteración de la reactividad vascular es significativamente más grande que la que produce la obesidad por sí misma. Se ha visto que las pacientes con SOP están asociadas a un incremento en el grosor de la capa íntima de la carótida e incremento en la producción del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI), dos de los cuales son riesgos altos para enfermedad vascular. (1, 4)

Dislipidemia puede representar el trastorno metabólico más común en el SOP, con una prevalencia que llega hasta el 70% de acuerdo al criterio del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (NCEPC) (12)

Esta dislipidemia usualmente está caracterizada por la presencia de bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) y elevadas concentraciones de triglicéridos y menos común incremento en los niveles de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). (12)

En un estudio realizado por la Dra. Morán, se encontró que las pacientes con SOP presentan un incremento en los niveles de homocisteína, inflamación, estrés oxidativo y cuenta leucocitaria así como una fibrinólisis alterada; lo que lleva a un incremento en el riesgo cardiovascular en comparación con los pacientes controles sin SOP. (10)

En otro estudio realizado por Rizzo y col. Se en el que se evaluó el perfil de lípidos de las pacientes ovulatorias y anovulatorias con SOP, se encontró que las mujeres con SOP y ciclos ovulatorios, presentan niveles menores de colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL y más altos niveles de HDL en comparación con las pacientes que presentaban ciclos anovulatorios. Además mostraron incremento en los niveles de lipoproteína a (Lpa) y reducción en los niveles de pequeñas partículas de LDL.

Concluyeron que las pacientes con ciclos anovulatorios presentan una forma de dislipidemia aterogénica leve en comparación con las pacientes anovulatorias. (12)

4. **Obesidad**

La obesidad es serio problema en las pacientes con SOP. Es determinada por un índice de masa corporal (peso / talla ²) igual o mayor a 30 kg/m². En las mujeres con SOP la incidencia de obesidad va del 50% al 75%. La acumulación de peso es predominantemente en el abdomen y es reflejada en un incremento en el índice cintura – cadera. Además las consecuencias que implica la obesidad en la vida posterior, tales como alteraciones cardiovasculares, metabólicas, resistencia a la insulina, apnea del sueño y enfermedades hepáticas; son importantes ya que alteran la calidad de vida de las pacientes. (1,2,)

Los dato actuales sugieren que la prevalencia de SOP es afectada modestamente por la presencia de obesidad, el grado de obesidad de las pacientes con SOP se ha ido incrementado, similar al incremento de la obesidad observada en la población general; lo que refleja la gran influencia de los factores ambientales en la prevalencia como la evolución de esta enfermedad. (2)

Además de todo lo anterior la obesidad exacerba las anormalidades metabólicas y reproductivas en las mujeres con SOP. (12) Un mecanismo que explica estas alteraciones es la hiperinsulinemia que presentan estas pacientes que condiciona la supresión hepática de SHGB, lo que conduce a un incremento en los niveles circulantes de andrógenos. Además en el tejido adiposo se aromatizan estos andrógenos convirtiéndolos en estrógenos en especial estrona y estradiol, lo que lleva a una secreción inapropiada de gonadotropinas, así como a una estrogenemia persistente y sin oposición; con los consiguientes efectos en el endometrio. (2, 10, 12)

G. Fenotipos de presentación del síndrome de ovario poliquístico

Durante las dos últimas décadas se ha determinado que las pacientes con SOP presentan un riesgo mayor para diabetes mellitus tipo 2 y alteraciones cardiovasculares. (1, 2, 4, 5, 8) Parte de las discusiones actuales del empleo de las diferentes clasificaciones diagnósticas de SOP se debe a las dudas en relaciona que todos los fenotipos se asocien a menor o mayor riesgo metabólico (8).

Existe evidencia que el SOP diagnosticado por los criterios de NIH se asocia a aumento en el riesgo de irregularidades menstruales, infertilidad, cáncer de endometrio, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia entre otras. (1, 4, 8)

Por otro lado las pacientes con hiperandrogenismo y morfología poliquística de los ovarios también conocido como “SOP ovulatorio” presentan alteraciones cardiovasculares pero en menor grado que las pacientes que presentan el cuadro “clásico” (hiperandrogenismo y anovulación) (8, 19)

Las pacientes con anovulación y ovarios poliquísticos, sin hiperandrogenismo, tienen mayores niveles de andrógenos y menores niveles de SHGB que las mujeres sanas y han sido consideradas formas leves o sutiles del SOP. (8)

En un estudio realizado por Guastella, encontró que el fenotipo con la forma más severa de SOP (anovulación, hiperandrogenemia y morfología poliquística del ovario) [clásico tipo 1], se presenta en un 60% de todas las pacientes con SOP. Además de presentar mayor nivel de obesidad abdominal, inversión LH/FSH, hiperandrogenemia y resistencia a la insulina (20)

El fenotipo “clásico tipo2” (hiperandrogenismo y anovulación) se presenta en el 8.4% encontrando que la principal diferencia entre estos dos fenotipos son los niveles incrementados de LH. (19)

Fruzzetti evaluó otros fenotipos de presentación en adolescentes, encontrando: que el 41.6% de las adolescentes con SOP presentan oligomenorrea e hirsutismo, el 18.3% demuestran un patrón caracterizado por ovarios poliquísticos, oligomenorrea e hirsutismo pero niveles normales de andrógenos, el 16.6% tienen un fenotipo caracterizado por ovario poliquístico, oligomenorrea, hirsutismo e hiperandrogenemia y el cuarto grupo presentaba oligomenorrea, hirsutismo, hiperandrogenemia sin ovarios poliquísticos en un 23.3%. (9)

H. Efectos en la salud a largo plazo en pacientes con SOP.

1. Diabetes Mellitus

El riesgo de diabetes ha demostrado ser mayor en mujeres con SOP. Estudios demuestran que las pacientes con SOP presentan diabetes mellitus con frecuencias que van de 7.5% a 10% y un riesgo de presentar intolerancia a la glucosa de 30% a 35%.(1)

La incidencia de diabetes mellitus y de intolerancia a los carbohidratos en el control de la población presenta un riesgo más bajo que va de 0 a 14% respectivamente. Como sabemos, la intolerancia a los carbohidratos es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus, como se demostró en el ensayo de prevención de diabetes; en el que más de 3000 personas con intolerancia a los carbohidratos fueron divididos en grupos a los que se le proporciono tratamiento a un grupo y placebo a otro. El grupo placebo desarrollo diabetes mellitus en 2.8 años en un 11%. Por tal motivo es indispensable el tamizaje para detectar intolerancia a los carbohidratos y de esta manera iniciar tratamiento oportuno y evitar la progresión a diabetes mellitus.

La prueba más sensible para detectar intolerancia a los carbohidratos es una curva de tolerancia a la glucosa de 2 hrs con 75 gr. En adultos y adolescentes la CTOG es más sensible que la determinación de glucosa en ayuno. La incidencia de una glucosa en

ayuno anormal es del 5% a 8%. En cambio la incidencia de una CTOG anormal es de 31% a 33%, lo que refleja una mejor sensibilidad. (1)

2. Hiperplasia Endometrial

La hiperplasia endometrial es una de las posibles consecuencias de estrogenemia sin oposición que presentan las pacientes con SOP; en especial las obesas, a nivel endometrial.

La hiperplasia endometrial es principalmente vista en las pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas que presentan estrogenemia sin oposición. En pacientes jóvenes o en edad reproductiva, quienes presentan SOP, también están en riesgo debido al proceso de anovulación crónica asociado a este desorden, sin embargo la hiperplasia endometrial no tratada puede progresar a adenocarcinoma.(1)

El riesgo de una hiperplasia sin atipias es bajo, considerado en 1%, el riesgo mayor es el de presentar una hiperplasia compleja con atipias hasta en un 29%.(1)

En un estudio realizado en pacientes con infertilidad y anovulación, se encontró que el riesgo de presentar una hiperplasia endometrial fue de 36%, de este porcentaje 25% fueron hiperplasias con atipias. (1)

El riesgo mayor observado para desarrollar hiperplasia tener menos de 4 menstruaciones al año y un grosor endometrial medido por ultrasonido vaginal mayor a 7 mm. (1)

3. Infertilidad

La infertilidad en las mujeres con SOP es causada principalmente por los cuadros de oligo-anovulación que presentan estas pacientes. Sin embargo esta condición es tratable, por lo que calmar a las pacientes y permitirles darse cuenta que pueden lograr un embarazo con los tratamientos actuales es uno de los objetivos de los médicos que tratan a estas pacientes. Las opciones terapéuticas van desde la pérdida de peso en las mujeres obesas en las que se ha observado que con la disminución de peso de un 5 a 7% de peso las pacientes pueden concebir espontáneamente. (13)

Se sabe que los embarazos en estas pacientes en especial en las obesas tienen alto riesgo de presentar diabetes gestacional, preeclampsia, macrosomía y muerte neonatal. Por lo que es imprescindible lograr que las pacientes bajen de peso para disminuir el riesgo de presentar alguna de las complicaciones antes mencionadas. (1)

4. Calidad de vida

La depresión y la disminución en la calidad de vida, han sido reportadas en las pacientes con SOP más frecuentemente que en los controles. Parece ser que el incremento del peso y la dificultad para realizar los cambios en el estilo de vida de estas pacientes, son los principales factores que contribuyen a la pobre calidad de vida que presentan las mujeres con SOP. se han realizado cuestionarios sobre la calidad de vida de adolescentes con SOP en los que se observó que la calidad de vida de las pacientes es inversamente proporcional al índice de masa corporal presentado. El riesgo relativo de presentar algún grado de depresión en estas pacientes fue de 4.25% (95% IC 1.49-11.98) y fue independiente de la obesidad o la infertilidad. (1)

I. Tratamiento del SOP

Así como la etiología del Síndrome de ovario poliquístico está basada en teorías que no han logrado el amplio espectro de manifestaciones que presenta este síndrome, el tratamiento está rodeado de controversias acerca de las acciones, medidas y medicamentos óptimos para las mujeres con SOP e infertilidad. (13)

El reconocimiento de estas controversias, condujeron a un segundo taller internacional patrocinado por la ESHRE y la ASRM en Thessaloniki Grecia en el 2007 en la que se puntualizaron las evidencias correspondientes a las medidas y acciones para manejar este síndrome. (13)

1. Modificaciones al estilo de vida

Inicialmente es imperativo identificar factores de riesgo tanto para la paciente como para su futuro reproductivo, tales como obesidad, sedentarismo, enfermedades crónicas degenerativas etc.

La obesidad que acompaña hasta en un 50% a las pacientes con SOP, con distribución centrípeta es el principal factor que condiciona alteraciones tanto en el metabolismo de los carbohidratos así como en la anovulación u oligo ovulación y el riesgo de pérdida del embarazo, complicaciones en éste y el desarrollo de diabetes mellitus (1,2, 13).

La primera línea de acción es la pérdida de peso en especial en aquellas mujeres que desean embarazo, puesto que no solo mejora el cuadro de anovulación de las pacientes sino disminuye el riesgo cardiovascular y de desarrollar diabetes mellitus.

En las pacientes una pérdida del 5% del peso inicial mejora substancialmente el rango de ovulación espontánea, disminuye los niveles de testosterona, incrementa los

niveles de SHGB e incrementa la frecuencia de nacidos vivos en las mujeres obesas con o sin SOP. (1,13)

Evidencia creciente en mujeres sin SOP, sugiere que las dietas con reducción en las cargas glucémicas pueden ser beneficiosos para disminuir la hiperinsulinemia y sus consecuencias metabólicas. (13) Esto último, ha cobrado particular importancia para el manejo de la dieta en las pacientes con SOP; por la asociación de este síndrome a la resistencia a la insulina que llega hasta un 60% (1)

En ausencia de evidencia de nivel I para esta recomendación, se sugiere una dieta de hipocalórica y con un déficit de 500 kcal/día en las pacientes obesas, con cargas glucémicas reducidas hasta lograr una pérdida de peso del 5%. (13)

Se considera una dieta baja en calorías a la que consta de 1000 a 1200 kcal/día, la cual debe reducir el peso total al menos en un 10% en 6 meses (1)

La insuficiente actividad física que presentan las pacientes con SOP, explica la tendencia que tienen estas pacientes a desarrollar sobrepeso/obesidad. En el Estudio de salud de las Enfermeras, la actividad física vigorosa se asoció a la reducción del riesgo relativo de infertilidad por anovulación. (13)

Si bien, la pérdida de peso por sí sola parece mejorar la frecuencia menstrual, la contribución del ejercicio por sí solo no se ha podido determinar en varios estudios. Está claro que la actividad física regular es un componente importante en la pérdida de peso ya que, está asociado a un mantenimiento mayor de ésta pérdida. (13)

Desafortunadamente como todas las condiciones crónicas, los cambios en el estilo de vida deben de ser continuados o las pacientes recuperarían su peso. La dieta y las terapias conductuales han demostrado fallar después de 3 años de seguimiento, con un incremento del 60% al 86% a los 3.5 años y de 75% a 121% después de 5 años. (1)

2. Tratamiento por síntoma del SOP.

a) *Hirsutismo o acné*

El hirsutismo es un asunto de particular importancia para las mujeres con SOP. El crecimiento anormal de vello atribuible al exceso de andrógenos es progresivo. (1)

Entre las técnicas para abordar y tratar el hirsutismo se encuentran: la supresión del crecimiento y la remoción del vello.

Las técnicas de remoción incluyen: depilación, rasurado, electrólisis y técnica laser.

Contrario a la creencia popular el rasurado no acelera el crecimiento del vello y se ha visto que evita la foliculitis secundaria a la depilación puntual. La electrólisis resulta en una remoción permanente del vello, pero consume tiempo y los costos de las sesiones son elevados; además los resultados dependen del individuo que realiza el procedimiento (1). Las técnicas con láser son las optimizadas para las pacientes que tienen piel blanca, y cabello oscuro únicamente, puesto que los resultados con las pacientes con piel oscura o tienen efectos limitados. (1)

b) *Uso de anticonceptivos orales combinados*

El tratamiento más comúnmente otorgado a las pacientes con SOP son los Hormonales combinados orales, debido a su control efectivo de los síntomas del SOP. (1, 4)

La forma más común de administración es la vía oral, pero las aplicaciones por vía transdérmicas o por anillos vaginales también se encuentran disponibles en la actualidad con similares resultados. (1)

Entre las ventajas del uso de los hormonales orales combinados se encuentran la regulación de la menstruación, prevención de la hiperplasia endometrial y el control del hirsutismo o acné (4).

El componente estrogénico de los anticonceptivos suprime la hormona luteinizante y por lo tanto la producción de andrógenos ováricos; también mejoran la producción hepática de la globulina transportadora de esteroides sexuales y por consiguiente disminuye los niveles circulantes de andrógenos libres. (4)

El componente progestágeno de los antiguos anticonceptivos son derivados de la testosterona y presentan cierta actividad androgénica. (1) No se ha observado diferencia en la eficacia clínica en la supresión de los síntomas androgénicos; entre los compuestos que tienen progestinas más androgénicas como la noretindrona o el levonorgestrel y las nuevas progestinas (desogestrel, norgestimato o drospirinona). (1)

c) Antiandrógenos

Estos medicamentos actúan a nivel del folículo del vello bloqueando la unión del andrógeno a su receptor o inhibiendo la 5 α reductasa, la enzima que convierte la testosterona en su metabolito activo la dehidrotestosterona. (1, 2,4)

La drospirinona un derivado de la espironolactona con un efecto único antimineralocorticoide y antiandrogénico, ha sido aprobado para el uso en combinación con el etinil - estradiol; se considera el más adecuado tratamiento para la mujer con síndrome de ovario poliquístico. (4)

La espironolactona es el anti andrógeno más usado, la dosis recomendada es de 100 a 200 mg/día usualmente dividida en dos dosis. Los efectos secundarios incluyen: aumento en la frecuencia urinaria y la hipotensión postural, secundaria a su efecto como diurético ahorrador de potasio. (1,4)

La flutamida es un bloqueador que inhibe la unión de la dehidrotestosterona, disminuye la actividad de la 17-20 liasa, lo que da como resultado una disminución en la producción de andrógenos. La dosis recomendada es de 250 a 500 mg/día, una de las complicaciones que se puede presentar aunque rara es la falla hepática.

Finasteride un inhibidor de la 5 α reductasa, es raramente usado en el tratamiento del hirsutismo en las mujeres. La dosis recomendada es de 5 mg/día. (1)

Todos estos medicamentos son igualmente efectivos en el tratamiento del hirsutismo. En general todos los Antiandrógenos son utilizados en conjunción con los anticonceptivos hormonales orales combinados, aunque su acción es diferente presentan un efecto sinérgico de manera combinada. (1)

d) Manejo de la oligomenorrea y amenorrea

La anovulación crónica que presentan estas pacientes está asociada a un incremento en el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma. Es aconsejable considerar la biopsia endometrial en las pacientes con SOP que no han presentado su menstruación en un año o más. (4)

El tratamiento ideal para regular las menstruaciones son los hormonales orales combinados como se comentó anteriormente. Otras opciones con las que contamos para el tratamiento de estas pacientes, son las progestinas solas. Estas, pueden ser utilizadas en forma cíclica o continua. (1) El acetato medroxiprogesterona de 5 o 10 mg, noretindrona de 5 mg o la progesterona micronizada natural de 100 o 200 mg, deben ser dadas mensualmente, por 10 a 14 días para lograr la reducción en el riesgo de hiperplasia endometrial. (1, 4) Algunos autores proponen que estos medicamentos deben ser prescritos por 3 meses, para producir al menos 4 ciclos menstruales al año. (1)

Cualquiera de estas alternativas, no tienen un efecto significativo a nivel del hirsutismo o el acné, como los anticonceptivos hormonales combinados orales; porque las progestinas, no incrementan los niveles de SHGB y no suprimen la producción ovárica de andrógenos (1)

e) Agentes sensibilizadores a la insulina

La metformina y las tiazolidinedionas son dos de los medicamentos que son utilizados para mejorar la sensibilidad a la insulina. La metformina es el medicamento sensibilizador de insulina más estudiado, inhibe la producción de glucosa hepática e incrementa la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. A una dosis de 1500 a 2000 mg/día, la metformina ha demostrado disminuir los niveles de andrógenos, insulina y mejorar los rangos de ovulación y en reinstalar la ciclicidad del ciclo menstrual. (1,5)

A pesar de ser la metformina el medicamento más estudiado, aun es desconocido el mecanismo por el cual produce todos los efectos antes mencionados. En algún punto se cree que estos efectos son mediados por la estimulación de la adenosil monofosfato – proteincinasa activada; sin embargo, la metformina también actúa disminuyendo la toxicidad de la glucosa o inhibiendo el complejo 1 de la cadena de la respiración celular de la mitocondria. (5) Por otro mecanismo indeterminado la metformina disminuye los niveles de andrógenos y atenúa la respuesta de las adrenales al estímulo con la ACTH en las pacientes con SOP. Estudios indirectos que miden los niveles de los esteroides séricos sugieren que la metformina ejerce este efecto por inhibición de la P450c17. (5)

Las tiazolidinedionas (TZD) son una clase de medicamentos que mejoran la sensibilidad a la insulina y actúa como agonista del proliferador nuclear del peroxima – receptor activado γ . (PPAR γ). Como la metformina, disminuye el nivel de andrógenos en las mujeres con SOP. Sin embargo, los mecanismos por los cuales las diferentes TZD producen este efecto en la esteroidogénesis son aún desconocidos. (5)

Los investigadores concluyen que la metformina cuando es combinada con los cambios en el estilo de vida y los anticonceptivos orales, podría mejorar la reducción en la adiposidad central y la supresión androgénica. (1,5)

J. Inducción de la ovulación en las pacientes con SOP

Actualmente, el citrato de clomifeno (CC) es la medicación oral de primera línea, más ampliamente usada, para inducir la ovulación en las mujeres con SOP. Sin embargo, sólo del 70% al 85% de las mujeres con SOP responden al citrato de clomifeno, con una tasa de embarazo sólo del 30% al 40%.(16)

Entre las ventajas que presenta el CC se encuentran: el bajo costo del medicamento, la vía oral de administración que es muy amigable, presenta pocos efectos adversos, se requiere poca monitorización ovárica y es muy segura.

El mecanismo de acción aún no se ha definido con claridad, pero se piensa que inhibe el bloqueo que produce la retroalimentación negativa de los estrógenos; lo que condiciona el incremento de la FSH. (13)

Los principales factores que predicen la respuesta a este medicamento son la obesidad, la hiperandrogenemia y la edad. Además del volumen ovárico y el estado de los ciclos menstruales. (13)

La dosis inicial para la inducción de la ovulación es de 50 mg/día por 5 días, iniciando en el día 2 al 5 después de un ciclo menstrual espontaneo o inducido por la progesterona. La dosis máxima recomendada es de 150 mg/día. La FDA recomienda no sobrepasar una dosis de 750 mg por ciclo. (13)

Se ha observado un 50% de éxito en lograr la ovulación con dosis de 50mg/día y de un 22% con 100mg, dosis mayores han sido utilizadas pero no han demostrado incrementar la tasa de ovulación, con 150 mg/día se obtiene un éxito del 12%, con 200 mg/día 7% y 250 mg/día 5% (16)

El tratamiento se debe mantener hasta por 6 ciclos ovulatorios, más de esto no ha demostrado incremento en el rango de ovulación de embarazo. La tasa de nacidos vivos varía entre un 50% y un 60% a los 6 ciclos (13)

El letrozole (4'-[1H-1, 2, 4 triazol-1-ylmethylene]-bis-benzonitrile) es un inhibidor de la aromatasa tipo IIA de tercera generación. Se ha postulado que evitan la conversión de testosterona a androstendiona y estradiol y estrona respectivamente, (a diferencia del

CC que bloquea la acción de los estrógenos), y con esto libera el eje hipotálamo-hipófisis del efecto de retroalimentación negativa. (17)

A diferencia del CC los inhibidores de la aromatasa no presentan efectos adversos a nivel endometrial o del moco cervical como el CC, en el que estas alteraciones se presentan en un 50% y 15 respectivamente. Esto es debido a que la vida media del letrozole es corta de unas 45 horas a diferencia del CC que presenta una vida media más larga (dos semanas) (14,15, 17, 18)

Los estudios que se han realizado con el letrozole (inhibidor de la aromatasa) sugieren que es igual de efectivo que el citrato de clomifeno para la inducción de ovulación, pero la droga no está actualmente aprobada para estos fines por la FDA. Además, son necesarios estudios clínicos a gran escala comparando el CC con el letrozole para definir los riesgos y beneficios de su uso como inductor de la ovulación. (13,14)

Actualmente no se ha recomendado el uso del letrozole por su posible riesgo de toxicidad fetal, pero aún no hay datos suficientes para demostrar este riesgo. (14)

Las dosis recomendadas para este medicamento son de 2.5 mg/día a 7.5 mg/día

Polyzos, realizó un estudio tratando de comparar la efectividad del letrozole contra el citrato de clomifeno en 438 mujeres anovulatorias con SOP, encontrando que el porcentaje de embarazo entre ambos medicamentos fue similar, 17.9% cc vs 15.1% letrozole con un valor de $p=.43$ no significativa. (18)

Badawy et al. En un estudio realizado en 662 pacientes con SOP en la que se comparaba de igual manera el uso de letrozole y CC, concluyo que no hay ventajas para el uso del letrozole sobre el del CC, como primera línea de tratamiento para la inducción de la ovulación. Observo que en las pacientes que utilizaron letrozole tuvieron ciclos principalmente monofoliculares. (17)

Por lo anterior un beneficio de la ausencia de efecto antiestrogénico y el desarrollo monofolicular predominantemente del letrozole es la mínima vigilancia que requiere, facilitando su uso por los ginecólogos quienes no cuentan con un ultrasonido para el seguimiento folicular. (17)

V. Justificación

El síndrome de ovario poliquístico es un desorden endocrino, que afecta del 6% al 8% de la población mundial y del 5% al 10% de las mujeres en edad reproductiva, con alteraciones que van desde el aspecto metabólico como: resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad y síndrome metabólico; hasta el reproductivo, por los ciclos anovulatorios y el riesgo incrementado de síndrome de hiperestimulación ovárica con el uso de los diferentes protocolos de gonadotropinas.

En la actualidad la determinación de los patrones de presentación ha cobrado gran importancia, se ha observado que los fenotipos “clásicos” que tienen por característica principal, la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico, que fueron postulados por el HIN, están asociados a un panorama metabólico y reproductivo de peor pronóstico (8,18); en comparación con los fenotipos “no clásicos”; caracterizados por la presencia de anovulación / oligo-ovulación y /o alteraciones morfológicas de los ovarios por ultrasonido sin la presencia de hiperandrogenismo o hiperandrogenemia.(19)

Así pues, consideramos, es importante el determinar los fenotipos de presentación del síndrome de ovario poliquístico en nuestra población, así como la respuesta que presentan éstos, a los esquemas de inducción de la ovulación con los agentes orales, citrato de clomifeno y letrozole, para poder optimizar el manejo de las pacientes en el servicio de infertilidad, ofrecer el tratamiento más efectivo para los diferentes fenotipos y poder ofrecer un mejor pronóstico reproductivo a nuestras pacientes.

VI. Problema

¿Qué fenotipo(os) de presentación del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es el más frecuente en la población atendida en el servicio de infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”?

VII. Hipótesis

El fenotipo “clásico” del síndrome de ovarios poliquísticos, es el fenotipo más frecuente en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

VIII. Objetivos

A. Objetivo General

- Determinar el fenotipo de presentación más predominante en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

B. Objetivos Específicos

- Evaluar la respuesta del SOP a la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno
- Evaluar la respuesta del SOP a la inducción de la ovulación con letrozole
- Conocer el porcentaje de recién nacidos vivos obtenidos por inducción de la ovulación en este instituto en el periodo comprendido de enero del 2007 a marzo del 2010.

C. Tipo de Estudio

- Observacional, retrospectivo, descriptivo.

D. Metodología

Se revisaron 1004 expedientes en Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” con diagnóstico en el sistema de expedientes electrónicos de: alteración en el factor endocrino – ovárico en el periodo comprendido de enero del 2007 a marzo del 2010.

Se seleccionaron los expedientes con diagnóstico de Síndrome de ovario poliquístico, se recopilaron los siguientes datos: edad, peso, talla, IMC, tipo y tiempo de infertilidad, datos clínicos hiperandrogenismo (hirsutismo) y bioquímicos (testosterona libre >2.5nmol/ml, androstendiona, > 3.5 ng/ml 17 –OH progesterona > 2 ng/ml, DHEA-S > 430 ng/ml) de hiperandrogenismo considerándose positivo si se encontraba alterado al menos un valor, alteraciones por usg el que se catalogó como positivo si presentaba más de 10 folículos de 2 – 8 mm , y un volumen ovárico > 10 cc, inversión de la relación FSH/LH; se utilizó el reporte de los fenotipos de SOP presentado por Azzis de la Sociedad de Exceso de andrógenos y ovario poliquístico en el 2009. Ver anexo 1

Para determinar la respuesta a la ovulación se recopilaron los siguientes datos: IMC previo a la inducción, medicamento con el que se realizó la inducción, dosis, número de ciclos, determinación de progesterona entre el día 21 -23 del ciclo menstrual. También se acotó, el embarazo bioquímico, clínico y presencia de un niño sano en casa.

Se utilizó el sistema estadístico SPSS versión 18, para el concentrado y análisis estadístico de los datos.

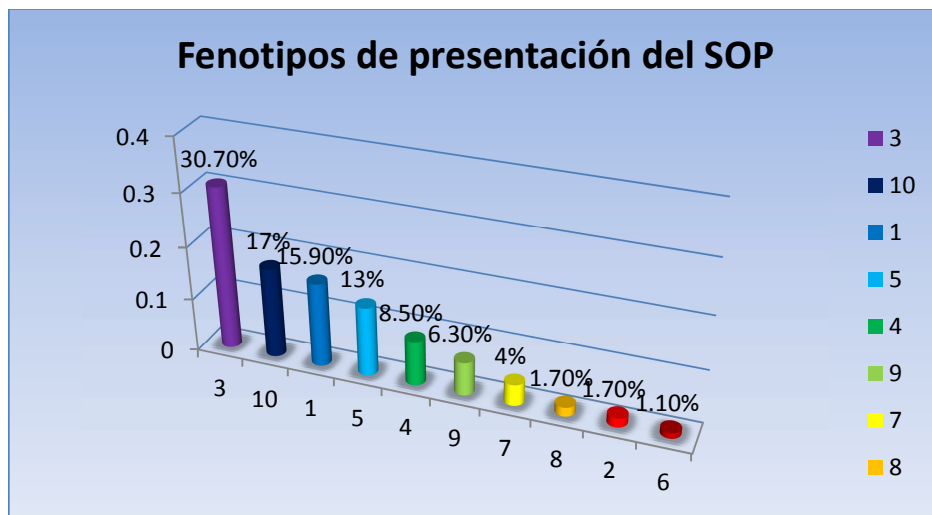
Para encontrar asociación entre las variables, se realizó la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher en los casos en que la muestra por ser pequeña no presentaba significancia estadística. Se consideró significativo a todo resultado con un valor de p menor a 0.05

E. Resultados

Se encontraron 184 expedientes de pacientes con diagnóstico de SOP en los 1004 expedientes revisados, lo que corresponde a una prevalencia del 18.3%. Se distribuyeron las pacientes en 10 diferentes fenotipos

El fenotipo con mayor prevalencia fue el tipo 3 con 54 pacientes lo que corresponde a un 30.7%, seguido por el tipo 10 con 30 pacientes (17%), continuando con el tipo 1 con 28 pacientes 15.9%, el tipo 5 con 23 pacientes (13%) el tipo 4 con 15 pacientes (8.5%), tipo 9 con 11 pacientes (6.3%), tipo 7 con 7 pacientes (4%) y los fenotipos 2,6,8 presentaron menos del 2% de los casos cada uno. Tabla 1

Tabla 1: Frecuencia de presentación de los Fenotipos del SOP



La incidencia de infertilidad primaria detectada en las 184 pacientes fue de 75% y 25% para la infertilidad secundaria.

Entre los diferentes fenotipos no se encontraron diferencias estadísticas en las variables: tipo de infertilidad, tiempo de infertilidad e IMC, con valores de p mayores a 0.05, 0.64, 0.29, 0.32 respectivamente.

De las 184 pacientes con diagnóstico de SOP, 75 pacientes fueron sometidas inducción de la ovulación lo que corresponde al 40% de la población. Sesenta y tres pacientes recibieron citrato de clomifeno como inductor de la ovulación (83%), y 12 recibieron letrozole (17%), de las 63 pacientes con CC, 20 pacientes (31.7%) presentaron resistencia al CC, por lo que fueron inducidas con letrozole haciendo un gran total de 32 pacientes estimuladas con letrozole (42%).

De las pacientes estimuladas con CC, 25 presentaron progesteronas ovulatorias lo que corresponde a 39.6% y 20 pacientes desarrollaron resistencia al CC (31.7%) y 17 pacientes no tenían reportado el valor de la progesterona (26.9%). Ilustración 1

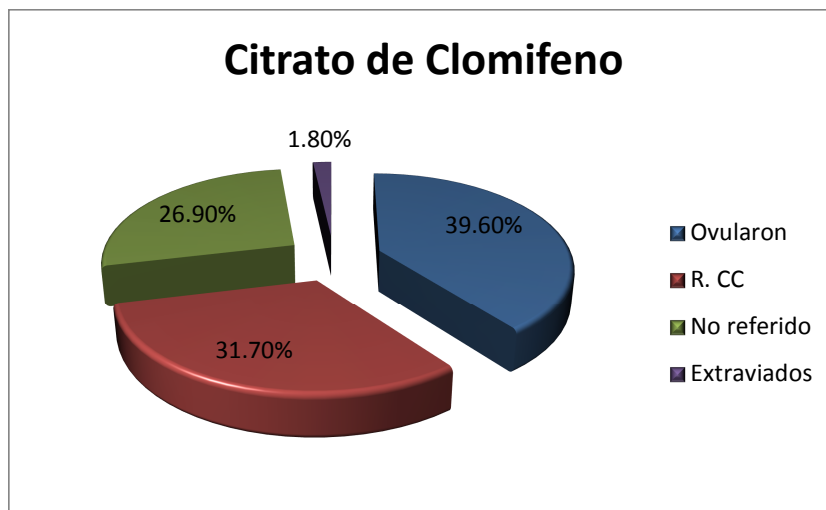


Ilustración 1 Evaluación del citrato de clomifeno como inductor de la ovulación

En las pacientes tratadas con letrozole se presentó la ovulación en 17 pacientes (53.1%), 8 no ovularon (25%) y 5 pacientes no tenían referida la progesterona (15.6%) Ilustración 2

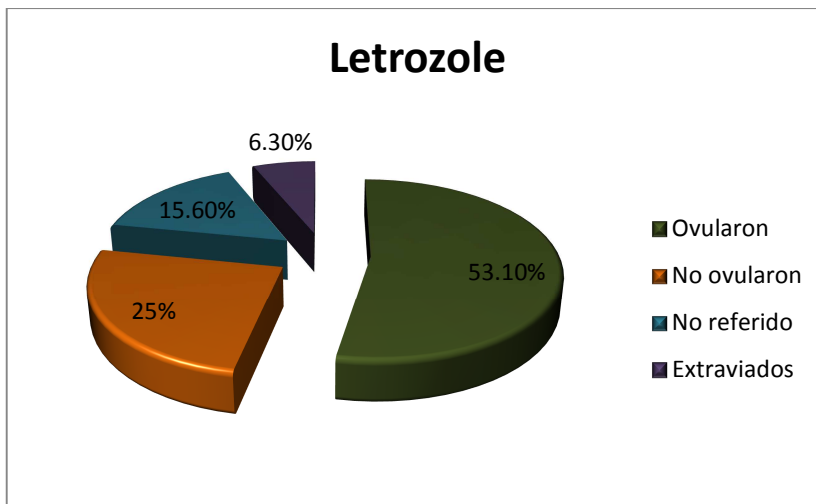


Ilustración 2. Evaluación del letrozole como inductor de la ovulación

Cuarenta y un pacientes (22%) de las 184 pacientes lograron embarazarse distribuyéndose de la siguiente manera: 13 (31.73%) espontaneo, 25 (60.9%) por inducción de la ovulación y 3 (7.3%) por alguna técnica de reproducción asistida.

Ilustración 3

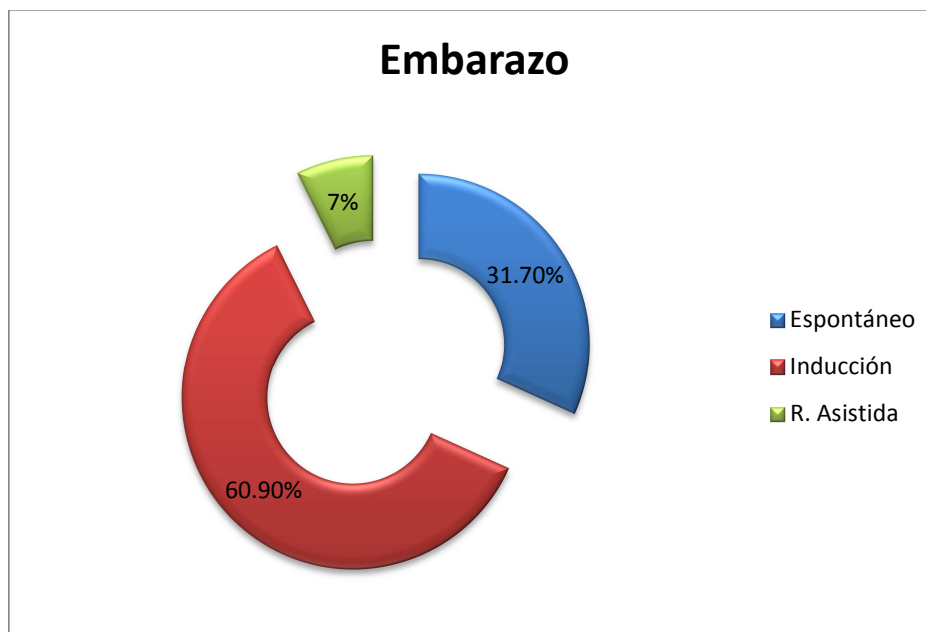


Ilustración 3. Distribución de los embarazos logrados en las pacientes con SOP

De las 25 pacientes que lograron embarazo con la inducción de ovulación se encontró que 18 (72%) se lograron con CC, 7 (28%) con letrozole, y de estas pacientes 4 fueron estimuladas previamente con CC sin lograr ovulación (16%).

Quince pacientes de las 25 que se embarazaron bajo algún régimen de inducción de la ovulación llegaron a término, en el proceso gestacional (60%). Nueve fueron estimulados con CC (60%) y 6 con letrozole (40%).

F. Discusión

Después de la evaluación de una muestra de 184 expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico en el Instituto Nacional de Perinatología, en base a la clasificación presentada en el reporte de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y la Sociedad de Ovario poliquístico, sobre los posibles fenotipos de presentación de este síndrome; encontramos que el fenotipo de presentación más frecuente en el INPER es el tipo 3 (hiperandrogenemia + oligo – anovulación + morfología poliquística del ovario [MPO]) con un 30.7%, lo cual es similar a lo referido en la literatura mundial (19).

El segundo fenotipo en frecuencia fue el tipo 10 (oligo – anovulación + MPO) caso especial ya que no está contemplado por la Sociedad de Exceso de Andrógenos o por los Institutos Nacionales de Salud, solo avalado por los criterios de Rotterdam. (2) Fue encontrado en un 17%, en nuestra población, es considerado una de las formas más leves del SOP por algunos, otros consideran que es una manifestación temprana de este síndrome. Este hallazgo es diferente a lo reportado en la literatura en el que el fenotipo integrado por oligo –anovulación + hiperandrogenismo es el que sigue en prevalencia con un 41.6% (9). El porqué de esta diferencia es aún una incógnita.

El tercer fenotipo es similar al reportado en la literatura mundial, es el tipo 3 caracterizado por todas las características (oligo – anovulación, hiperandrogenismo + hiperandrogenemia + MOP) alcanzando un 15.9%. (9) De manera similar el 4 fenotipo en frecuencia que igual comparte el lugar a nivel mundial es el comprendido por oligo – anovulación + hiperandrogenismo + MPO, con un 18.3% a nivel mundial y un 13% en este estudio.

Todos los demás fenotipos son similares a lo reportado mundialmente en cuanto a frecuencia de aparición mas no en porcentaje, esto se puede explicar por el tamaño de la muestra que se manejó en este estudio.

Llama la atención la diferencia en la respuesta que presentaron las pacientes con SOP a la estimulación con citrato de clomifeno, puesto que se reporta una frecuencia de ovulación de hasta un 85% y de resistencia al CC en rangos que van de un 15 a 20% (15, 16), encontrando en este estudio una frecuencia de ovulación del 39.6% y de resistencia a la insulina del 31.3%, que bien puede ser explicado por la falta de reporte de algunos valores de progesterona, o por las características de la población tratadas, puesto que hasta un 41% de las pacientes, presentaba sobrepeso. Por lo que realizar un estudio prospectivo mejor diseñado podría aclarar estas diferencias.

Es interesante el hecho de que el letrozole presento como una mejor opción para la inducción de la ovulación ya que alcanzo un 53.1% de éxito en lograr la ovulación con un 25% la prevalencia de anovulación, la cual es mayor a la que presenta el citrato de clomifeno.

De todos los embarazos producidos en estas pacientes, el 60% se alcanzó con la inducción de ovulación, logrando llegar a buen término un 60% de los embarazos concebidos con CC y un 40% con letrozole, lo que aparentemente es similar a lo reportado en la literatura en cuanto a relación CC- letrozole, mas no en frecuencia.

Terminare explicando, que debido al número limitado de pacientes que se presentó al realizar la división en los 10 diferentes fenotipos, no se alcanzó el tamaño de muestra suficiente, para poder obtener significancia estadística con la prueba de χ^2 .

Por lo anterior, solo se determinaron frecuencias en las diferentes evaluaciones que nos indican tendencias, mas no podemos considerarlas como hechos concluyentes.

Por lo que, se requiere realizar más estudios, con muestras mayores de pacientes para poder determinar si las diferencias observadas en este estudio, presentan realmente alguna diferencia significativa.

G. Conclusiones

El síndrome de ovario poliquístico es una de las causas de anovulación más frecuentes en mujeres de edad fértil, con implicaciones para la salud a largo plazo por su incremento en el riesgo cardiovascular, diabetes mellitus 2 y síndrome metabólico.

A pesar de haberse determinado muchas de las alteraciones fisiopatológicas que se producen en este síndrome, su etiología así como el tratamiento ideal aun es un dilema.

El exceso de andrógenos y la resistencia a la insulina, presentan ambos fuertes componentes genéticos; siendo estos la base de muchas de las características clínicas de presentación.

Debido a la variabilidad en los fenotipos de presentación se reducen las posibilidades de realizar estudios genéticos o moleculares para dilucidar el origen de este síndrome.

El determinar los fenotipos de presentación del SOP, puede ser clínicamente significativo y puede ayudarnos a reconocer los fenotipos con riesgo mayor a desarrollar secuelas a largo plazo

La primera línea de tratamiento para la inducción de ovulación continúa siendo el antiestrógeno citrato de clomifeno

En las pacientes con resistencia al CC, el letrozole es una opción con similares ventajas, aunque aún no contamos estudios suficientes para descartar su posible capacidad teratogénica.

H. Bibliografía

1. Pfeifer S, Kives S. Poliquistic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin N Am* 36 (2009) 129 – 152
2. Azzis R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti – kandarakis E, Escobar- Morreale H, Futterweit W et al. The Androgen Excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* Vol 91 N2 Feb 2009.
3. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, Chiara M, Rossi L, Antoniazzi F and Tato L. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central crecocius puberty. *Fertil Steril* Vo.- No- 2009
4. Ehmann D. Polycystic ovary Syndrome. *N Engl J Med* 352;12 march 24 2005
5. Bremer A, & Miller W. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hiperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril* Vol 89 No 5 may 2008.
6. Legro R & Strauss J. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* vol 78, No 3 September 2002.
7. Wang Y, Wei J, Wu X. Different phenotypes of polycystic ovary syndrome by Rotterdam criteria are differently steroidogenic but similiary insulin resistan. *Fertil Steril* Vol- No.- 2009. Article in press.
8. Merino P, Schulin-Zeurhen C & Codner E. Diagnóstico del Síndrome de ovario poliquistico: nuevos fenotipos, nuevas incognitas. *Rev Med.Chile* 2009; 137: 1071-1080
9. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D & Genazzani A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing diferent phenotypes have different metabolic profile associate with increasing androgen levels. *Fertil Steril* Vol. 92, No 2 August 2009
10. Awdishu S, Williams N, Laredo S & De Souza M. Oligomenorrhoea in exercising women. *Sport Med* 2009; 39 (12): 1055 - 1069
11. Moran L & Teede H: metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* vol. 15 No 4 pp. 477. 488 2009

12. Rizzo M, Berenis K, Hersberger M, Gaetaba LL, Battista G, Spinass G & Carmina E. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum Reprod.* Vol. 24, No9 pp. 2286-2292, 2009.
13. Tarlatzis et al. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* Vol. 89, No3, March 2008
14. Mackñom N & Fauser B. Overview of ovulation induction. *Uptodate* enero 2010.
15. Badawy A, Abdel I & Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome a prospective randomized trial. *Fertil Steril* vol. 92 No 3 september 2009
16. Badawy A, Mosbah A, Tharwat A & eid M. Extended letrozole therapy for ovulation induction in clomiphene –resistant women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol. *Fertil Steril* Vol. 92, No 1 July 2009.
17. Casper R. Letrozole versus clomiphene citrate: which is better for ovulation induction? *Fertil Steril* Vol. 92 No, 3 september 2009.
18. Polyzos N, Tsappi M, Mauri D, Atay V, Cortinovis & Casazza G. Aromatase inhibitors for infertility in polycystic ovary syndrome. The beginning or the end of new era? *Fertil Steril* Vol. 89, No 2 february 2008.
19. Fog P, Madsbad S & Nilas L. The Insulin –.resistant phenotype of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* Vol- No- 2009.
20. Guastella E, Alba R & Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril* Vol- No- 2010.

I. Anexo 1

Característica	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
hiperandrogenemia	X	X	X	X	-	-	X	-	X	-
Hirsutismo	X	X	-	-	X	X	X	X	-	-
Oligo – anovulación	X	X	X	X	X	X	-	-	-	X
Ovario poliquístico	x	-	x	-	X	-	x	x	X	X
NIH 1990	+	+	+	+	+	+				
Rotterdam 2003	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
AE-PCOS 2006	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Azzis reporte de la sociedad de Exceso de Andrógenos y fenotipos del SOP Fertil Steril 2009